**《药物临床试验期间方案变更技术指导原则》**

**（公开征求意见稿）起草说明**

1. **起草目的和依据**

新的《药品管理法》中明确了药品全生命周期监管。新

的《药品注册管理办法》第二十九条要求：“药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全风险的，应当提出补充申请”。

上述要求中明确，申办者应对于临床试验期间方案变更是否影响受试者安全进行评估，并对评估后影响受试者安全、不影响受试者安全分别提出了不同的监管要求。但是，如何评估，我国目前尚无相关的技术要求或指导原则。

其次，WHO目前正在对我国疫苗NRA进行评估，2021年12月8日CT板块中期评估会议上，WHO专家也明确询问并要求提供我国疫苗监管技术体系中对于临床试验期间方案变更评估的技术标准。

综合以上两方面因素，目前迫切需要制定临床试验期间方案变更相关的技术指导原则并尽快发布，以进一步完善我国药物（包括疫苗）临床试验安全风险监管技术体系，同时，满足申请人开展相关研究评估工作以及WHO 对于我国疫苗国家监管体系评估工作的需要，因此，制定并尽快发布本指导原则具有非常重要的意义。

**二、起草过程**

**1. 起草前期调研论证情况**

起草小组首先对于国内外药物临床试验期间方案变更相关法律法规、政策文件、技术要求进行了全面、仔细地检索和梳理。在检索相关结果及内容基础上，进行了认真的研究和分析。

**1.1 美国法规及技术要求**

根据FDA 21CFR 312.30《方案修订》章节规定，一旦IND申请生效，申请人可根据需要对申请进行修订以确保临床试验按照IND申请中的方案进行。需要提交方案修订的情形分为三类：新方案、方案变更、新研究者。

针对其中第二类，方案变更的管理，主要根据其是否显著影响受试者安全、研究范围或研究的科学质量，分别通过方案修订和年度报告这两种形式提交。

FDA对需要提交方案修订的情形进行了原则性要求并举例，主要内容如下：

“申请人应在试验方案有以下变更时提交方案修订：Ⅰ期方案中显著影响受试者安全性的变更（其余变更可在年度报告中提交）；Ⅱ期方案或Ⅲ期方案中对受试者安全性、研究范围或研究的科学质量有显著性影响的变更。例如：

1.任何在现行方案基础上对给药剂量或暴露时间的增加或延长，或者受试者人数的显著增加；

2.任何对方案设计的重大修改（如增加或者删除对照组）；

3.任何为改善对副作用或不良事件的监测、或降低副作用或不良事件的风险而增加的检测或操作；或取消某项安全性检测。”

 同时规定，“旨在消除对受试者的即刻明显危害的方案变更，可立刻执行。执行后需告知FDA并进行伦理审查。”

**1.2 欧盟法规及技术要求**

EMA根据变更内容及性质将临床试验期间方案变更分为实质性变更和非实质性变更。

在《REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use》第一章的2(13)条中,对实质性变更进行了定义，即可能对受试者的安全和权益或对试验产生数据的可靠性和稳定性产生重大影响的变更被认为是实质性变更。同时，在总则第23条规定,实质性变更需要向监管机构进行报告。

在《Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial(CT-1)》2010/C 82/01的3.4.1《Amendments as regards the clinical trials protocol》章节中，将实质性变更定义为可能显著影响受试者安全或精神与肉体的完整性或影响试验的科学价值的变更，同时列举了临床试验方案中实质性变更和非实质性变更的具体例子。

**1.3 日本法规及技术要求**

 PMDA在《治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて》（薬生薬審発０８３１第１０号）第1条第（7）项中规定，临床试验方案发生变更时，根据试验药物分类及变更内容，分为在变更实施30天前、2周前或在变更实施后6个月内进行备案三类，说明了分类标准并列举了可在实施后6个月内进行备案的变更具体情形。

**2. 指导原则起草制定情况**

2022年1月上、中旬，指导原则核心工作组开展并完成了国内外临床试验期间方案变更相关法律法规、政策文件、技术要求调研分析工作；

2022年1月下旬开始起草初稿，经过反复斟酌，2月上旬，形成了部门讨论稿；

2022年2月11日，部门组织全体人员对于初稿进行了讨论，充分听取了部门人员的意见和建议。根据部门意见和建议，核心小组对稿件进行了修改和完善；

2022年2月17日，工作组组织部门部分人员再次进行了会议讨论，形成了中心范围内征求意见稿，同时明确了需要重点关注的问题；

2022年2月18日~28日，按照中心相关规定，通过邮件方式向中心全体人员征求意见和建议。共收集反馈意见6条，采纳2条；

2022年3月3日，召开了中心内部征求意见讨论会，邀请中心各临床审评部门、统计与临床药理学部相关人员进一步深入讨论；主要意见和建议：进一步明确界定本指导原则中方案变更的范围；强化对于安全风险评估的要求，明确影响受试者安全的实质性变更，根据法规要求，须进行补充申请；对于不影响受试者安全的实质性变更，不要求补充申请，建议必要时可进行沟通交流，尤其是确证性试验，但不强制要求。

结合邮件反馈及会议讨论建议，起草小组认真进行了修改完善，于2022年3月7日~9日再次征求中心各临床审评部门、统计与临床药理学部意见，并再次进行了完善。

基于以上工作，形成了目前公开征求意见稿。

1. **起草思路**

参考和借鉴了EMA、FDA的监管要求，对临床试验期

间方案变更进行分类管理（二类）；结合我国监管实际情况，进一步明确了安全风险评估的原则和要求；明确了变更程序和资料要求；根据实际内容，参考中心已发布的指导原则及要求，制定了本指导原则框架结构。

1. **主要内容**

明确本指导原则适用范围为中药、化药、生物制品和疫苗。

明确了本指导原则中，临床试验期间方案变更的含义。

明确了申办者对于临床试验期间方案变更的主体责任。

参考和借鉴了EMA、FDA的监管要求，结合我国行业及监管现状，拟订我国临床试验期间方案变更的分类为二类。

方案变更分类名称拟订为实质性变更、非实质性变更，或重大变更、一般变更，中心范围内讨论后拟定为实质性变更、非实质性变更。（备注：实质性变更、非实质性变更为EMA分类名称；疫苗NRA评估中，WHO专家也采用了“实质性变更”表述）。

分析讨论了方案变更一般考虑，进一步评估的技术要点，以便于指导申办者在实际工作中具体问题具体分析，对于方案变更的性质及影响进行科学地研究和判断，科学、规范地开展方案变更相关工作。

对于实质性变更、非实质性变更分别进行了举例说明。无法穷尽变更所有情形，对于疑难复杂问题，建议可通过沟通交流方式进一步解决。

结合我国监管实际情况，对于实质性变更，还须进一步明确是否增加临床试验受试者安全风险。本指导原则中分析讨论了安全风险评估的原则要求，并进行了举例说明。

结合我国监管实际情况，明确了变更程序；其中，可能增加临床试验受试者安全风险的实质性变更，应当提出补充申请，与法规要求一致；对于实质性变更中不影响受试者安全风险的，可直接实施，必要时，尤其是对于确证性临床试验，可向药审中心提出沟通交流申请；非实质性变更，可直接实施。

本指导原则中还明确，对于药物临床试验期间方案变更，应严格遵守伦理审查的相关规定和要求，充分发挥伦理委员会的作用和职责，强化临床试验期间方案变更的风险控制。

另外，鼓励申请人在临床试验期间方案变更研究及评估过程中，加强与药审中心的沟通交流，有利于进一步提高工作质量和效率。

**五、需要说明的问题**

1、根据我国监管实际情况，明确了方案变更的不同分类和程序；其中， 可能增加受试者安全风险的（实质性变更），应当提出补充申请，本指导原则中与法规要求完全一致；对于实质性变更（影响试验科学性、规范性、可靠性）但不增加受试者安全风险的，法规未要求补充申请，但此类变更情况，EMA、FDA均要求实施前报监管部门认可，此种情况，中心范围内进行讨论并统一意见，认为可按照《药品注册管理办法》等相关法规规定，直接实施，但必要时，尤其是对于确证性临床试验，可向药审中心提出沟通交流申请，鼓励（但不强制要求）申办者与药审中心进行沟通交流，以进一步明确变更的必要性与科学合理性。

2、考虑到实际工作中涉及情形繁杂且差异性大，为了帮助申请人更好地理解和操作，对于实质性变更、非实质性变更以及安全风险评估，均进行了举例说明；但本指导原则中无法涵盖和穷尽所有的情形，鼓励申请人掌握原则性要求，针对具体问题进行全面、深入地分析，正确评估变更的必要性及科学合理性；我们也将在本指导原则发布后，结合使用情况，不断补充、完善。